Experimentelle Studien

zur

Phosphorvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medicinischen Doctorwürde

der

medicinischen Facultät

zu

Rostock

vorgelegt

von

Josef Neumann

aus Wormditt, Pr.

Rostock.

Universitäts-Buchdruckerei von Adler's Erben.

1886.

Der amorphe Phosphor gilt allgemein als ungiftig. Diese Thatsache ist beim Hineinbringen desselben in den Verdauungstractus oft genug festgestellt worden. So haben auch in dem hiesigen Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie Hunde längere Zeit hindurch grössere Gaben von amorphem Phosphor erhalten, ohne dass irgend welche Vergiftungserscheinungen aufgetreten wären. Ob aber diese Modification des Phosphor sich ebenso verhielte beim längeren Verweilen in dem Parenchymgewebe des Körpers, in dieselben gebracht durch intravenöse Injection, war durch jene Fütterungsversuche noch nicht festgestellt. Diese Frage aufzuwerfen ist man aber berechtigt, wenn man die meist nicht genügend hervorgehobene Ähnlichkeit beider Phosphor-Modificationen mit einander berücksichtigt. Es sei bezüglich der Ähnlichkeit daran erinnert, dass bereits Personne[1]) gezeigt hat, dass fein verteilter amorpher Phosphor an der Luft bei Anwesenheit von Feuchtigkeit zu einer sauer reagirenden Flüssigkeit zerfliesse. Wilson[2]) machte auf den dabei auftretenden Ozongeruch aufmerksam. Auch mir war es möglich, in dem Wasser, welches gereinigten roten Phosphor längere Zeit enthalten hatte, stets Oxydationsprodukte des Phosphor, namentlich phosphorige Säure, aber auch Phosphorsäure nachzuweisen. Ebenso war deutlich Ozongeruch wahrzunehmen und zwar besonders stark, wenn man den angefeuchteten amorphen Phosphor in einer Reibschale rieb. So lag denn in der That die Möglichkeit sehr nahe, dass der in den Geweben selbst

[1]) Compt. rend. 45. 1857.
[2]) Pharm. J. Trans. 17, 410. 1857.

abgelagerte amorphe Phosphor in denselben Veränderungen hervorrufe, welche den Lebensprocess in ähnlicher Weise zu beeinflussen im stande wären, wie es durch den in den Körper aufgenommenen weissen Phorphor geschieht. Dabei war zu erwarten, dass, wenn der rote Phosphor dem weissen gleich oder mindestens ähnlich wirkte, die Wirkung sehr viel langsamer hervortrete, ein Umstand, der insofern noch besonders erwünscht erscheinen musste, als er Gelegenheit bieten konnte, die Veränderung der Organe in ihren einzelnen Stadien eingehender und genauer zu studieren, insbesonders die histologischen Details, letzteres besonders deshalb, weil die einzelnen Stückchen des amorphen Phosphor amorphe Phosphorstückchen deutlich innerhalb der Gewebe vermittelst des Mikroskops nachweisbar sind. So wäre es möglich, in ähnlicher Weise die von ihnen ausgehenden Veränderungen zu beobachten, wie solches bei verschiedenen Mikroorganismen geschehen ist.

Der für die Versuche bestimmte amorphe Phosphor, von vorneherein ein möglichst reines Präparat, ist stets noch im Extractionsapparat mit Schwefelkohlenstoff behandelt worden, um jegliche Spur von weissem Phosphor daraus zu entfernen. Man dürfte einwenden, dass diese Reinigungsmethode nicht genüge, auch könnte man die von mir stets beobachteten negativen Erfolge bei angestellter Prüfung mit dem Mitscherlich schen Apparate nicht als ganz genügend betrachten, immer aber können jedenfalls nur solche Spuren von weissem Phosphor zurückgeblieben sein, dass denselben eine Wirkung nicht zugesprochen werden darf. Der so gereinigte rote Phosphor wurde in fein vertheiltem Zustande — selbstverständlich nur unter Wasser zerrieben — in 0,6 % Kochsalzlösung suspendirt; nachdem noch durch Coliren die grösseren Stücke entfernt waren, wurde von der braun erscheinenden Flüssigkeit so viel in die Blutbahn (vena jugularis) gebracht, als notwendig war, um ca. 0,2 gr. roten Phosphor mitzunehmen.

Sämtliche Tiere (8) in dieser Weise behandelt, gingen innerhalb 6—8 Tage nach der Injection zu Grunde; eines, welchem eine grössere Menge roten Phosphors injicirt war (0,8 gr.) starb bereits nach 3 Tagen. Das Verhalten der Tiere zeigte in den ersten Tagen nach der Operation nichts anomales, erst am vierten oder fünften Tage wurden dieselben matter, ihre Fresslust nahm ab; Puls- und Atemfrequenz war deutlich gesteigert, bis, wie erwähnt, der Tod am 6.—8. Tage eintrat. In drei Fällen zeigten sich kurz vorher deutliche Lähmungserscheinungen an den Extremitäten, in einem Falle krampfhafte Contracturen und starkes Taumeln beim Versuch, sich fortzubewegen. Der Harn wurde in mehreren Fällen auf Eiweiss und Pepton untersucht, jedoch liess sich keine von diesen Substanzen nachweisen, während der Harn eines zur Controlle mit weissem Phosphor vergifteten Tieres einen deutlichen Gehalt an Eiweiss zeigte.

Die Section der Tiere ergab in den meisten Fällen keine sehr auffallende Veränderungon der inneren Organe. Nur die Leber erwies sich meistens beim Einschneiden als in ihrer Consistenz verändert; letztere zeigte sich hauptsächlich als eine grössere Härte. Ein besonderer Befund bei diesem Organ soll etwas weiter unten noch eingehendere Erwähnung finden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich meinen Erfahrungen über die Ablagerung von Bariumsulfat[1]) entsprechend die roten Phosphorstückchen hauptsächlich in Leber, Milz und Nieren abgelagert, dagegen wurde nichts von denselben im Gehirn und Rückenmark gefunden. Zum eingehenderen Studium der durch den roten Phosphor hervorgebrachten Veränderungen wurde hauptsächlich die Leber verwendet, als ein Organ, welches auch bei der acuten Vergiftung mit weissem Phosphor zuerst und auch am deutlichsten wahrnehmbare Veränderungen seines Parenchyms zeigt.

[1]) Pflüger's Archiv Bd. XXXVI, pg. 576. 1885.

Die Stückchen des roten Phosphors fanden sich nun teils auch in den feinsten Capillaren, teils in den Leberzellen selbst, teils in den Gallengängen sitzend. Die Leber selbst erwies sich in allen Fällen verändert, diese Veränderung war zu allermeist eine fettige Degeneration resp. Fettinfiltration mit daneben bestehender parenchymatöser Entzündung.

In verschiedenen Fällen war diese Veränderung der Leberzellen ganz besonders deutlich ausgeprägt in der nächsten Umgebung von Phosphorstückchen, so dass man sofort an eine von diesen Fremdkörpern ausgehende zerstörende Wirkung denken musste. Auch besassen die Leberzellkerne an solchen Stellen eine auffallende Praelektion zu kernfärbenden Substanzen (Fuchsin, Alaunkarmin). In zwei Fällen trat zu allererst eine mehr oder weniger diffuse parenchymatöse Entzündung gegenüber der vorerwähnten fettigen Degeneration resp. Infiltration in den Vordergrund, ohne jedoch ein besonders hohes Stadium erreicht zu haben. Die einzelnen Elemente zeigten einen loseren Zusammenhang mit kleinen Zwischenräumen. Daneben herrschte in diesen Fällen eine auffallend starke kleinzellige Infiltration, nicht allein des periacinösen Bindegewebes, sondern auch innerhalb der einzelnen Acini selbst. Am zahlreichsten waren diese Rundzellen in der Umgebung von Capillaren vertreten; auch konnten dabei wie bei anderen Reizzuständen des Bindegewebes deutlich Plasmazellen nachgewiesen werden.[1]) Versuche, Kernteilungsfiguren nach der Methode von Flemming darzustellen, blieben bis jetzt ohne rechten Erfolg. Nur an vereinzelten Stellen erinnerten die Kerne einiger Rundzellen an karyokinetische Teilungsfiguren. In den Leberzellen selbst waren jedoch trotz sorgfältigen Suchens niemals Mitosen zu entdecken. Es ist dies um so auffälliger, als es

[1]) Vgl. meine Untersuchung: Über Plasmazellen, Preisschrift. Rostock 1885.

Baumgarten[1]) gelungen ist, in der Leber von Kaninchen solche zur Proliferation und Kernteilung führende Reizzustände durch Injektion von Tuberkelbacillen zu erzeugen. Immer aber durfte man nach dem anatomischen Befunde behaupten, dass der Tod nicht in Folge der sichtbaren Veränderungen innerhalb des Lebergewebes eingetreten war; es unterliegt für mich keinem Zweifel, dass an sämtlichen veränderten Stellen die Rückkehr zur Norm möglich war.

Der Erwähnung wert dürfte, wie schon oben angedeutet, ein Befund sein, welcher bei einer der Sectionen gemacht wurde. Beim Durchschneiden der Leber stiess das Messer auf Widerstand, die Leber knirschte und als wahrscheinliche Ursache dieses Widerstandes zeigten sich auf der Schnittfläche harte, weisse Züge und Flecke, den einzelnen Acini entsprechend. Die nähere Untersuchung der meist in einiger Entfernung von der vena centralis und ebenso vom Rande des Acinus entfernten undurchsichtigen Masse ergab, dass sie aus Calciumcarbonat bestand. Verdünnte Salzsäure löste die Masse unter Entwickelung von Gasblasen; nach Zusatz von Schwefelsäure crystallisirten bald lange, spiessige, doppelbrechende Gipsnadeln aus. Diese Leberverkalkung oder Incrustation der Leber mit Kalk war dort am stärksten ausgebildet, wo die Phosphorstückchen am dichtesten abgelagert waren. Nach Entfernung des die Zellen incrustirenden kohlensauren Kalks zeigten sich die Leberzellen in normaler anatomischer Anordnung und ohne stark ausgeprägte Veränderung. Ob diese Kalkincrustation der Leber überhaupt mit der Phosphorvergiftung im Zusammenhang steht, lässt sich kaum zur definitiven Entscheidung bringen. So viel mir übrigens aus der Literatur bekannt, ist eine derartige Verkalkung nach Phosphor noch nicht zur Beobachtung gelangt.

Doch kehren wir zur Hauptsache zurück. Bei allen Veränderungen, welche die Leber nach Einführung von

---

[1]) Zeitschrift für klin. Medicin Heft 9 u. 10. 1885.

rotem Phosphor erleidet, könnte der Einwand erhoben werden, dieselben wären durch einen mechanischen Reiz hervorgerufen. Diese Annahme musste sofort nach einem Controllversuch fallen, in welchem einem Kaninchen 0,6 gr. ganz fein verteilter Steinkohle in die Vena jugularis injicirt wurde. Das Tier blieb vollständig gesund, wurde sodann 5 Wochen nach der Injektion getödtet; in keinem Organ wurden degenerative Veränderungen gefunden. Nur vereinzelte Kohlenpartikelchen, namentlich in der Leber, waren von Rund- und granulirten Zellen umgeben.

Ehe wir weiter gehen, können auch in ähnlicher Weise angestellte Injektionsversuche mit amorphen Arsen und Schwefel Erwähnung finden. Dieselben lieferten ein gleiches Resultat, wie der Versuch mit Kohlenstückchen. Es scheinen somit diese Körper auch bei längerem Verweilen in den Geweben des lebenden Tieres keine Veränderung hervorzurufem und auch zu erleiden.

Ein negatives Resultat mit amorphem Phosphor wurde bei Fröschen erhalten; denselben war fein zerteilter roter Phosphor in den dorsalen Lymphsack gebracht worden; ebenso traten keine abnormen Erscheinungen auf, als einem Tier roter Phosphor in die Blutbahn gebracht wurde. Vielleicht gibt die beträchtlich niedrigere Temperatur dieser Tiere einen Aufschluss dafür, dass der amorphe Phosphor innerhalb dieser Gewebe eine zu geringe Veränderung erfährt, um giftig wirken zu können. Die giftige Wirkung würde vielleicht eintreten, wenn man so behandelte Tiere längere Zeit hindurch in höher temperirtem Wasser sich aufhalten liesse, so jedoch, dass sie nicht durch die zu grosse Wärme allein umkämen; nicht mit rotem Phosphor behandelte Frösche müssten natürlich zur Controlle mit in die wärmende Flüssigkeit hineingenommen werden.

Überblicken wir die Resultate sowohl der Sectionen wie auch der mikroskopischen Untersuchung, so finden wir ganz ähnliche Verhältnisse, wie bei der acuten Vergiftung mit weissem Phosphor: Ver-

fettung resp. Fettinfiltration, Degeneration der zelligen Elemente, insbesonders der der Leber. Jedoch ebenso wie in den meisten Fällen bei Vergiftung mit weissem Phosphor kann auch in allen unseren Fällen von Vergiftung mit rotem Phosphor es als sicher angenommen werden, dass nicht die anatomisch sichtbare Veränderung als solche, d. h. die Ausschaltung der sichtbar veränderten Zellen aus dem Organismus allein die Todesursache gewesen. Bei dem Nachdenken über die Todesursache bei beiden Arten von Phosphorvergiftung treten uns sofort zwei schon oft, wenn auch in verschiedener Form, ventilirte Fragen entgegen, erstens was wirkt eigentlich bei der Phosphorvergiftung giftig, zweitens wie wirkt das giftige Agens bei der Phosphorvergiftung.

Gehen wir nun zunächst an eine nähere Besprechung der ersten Frage heran, suchen wir zunächst festzusetzen, was eigentlich sowohl bei der Vergiftung mit rotem, als mit weissem Phosphor das giftig wirkende ist, ob es der Phosphor als solcher ist, oder ob es Derivate von ihm sind, welche die Zellenthätigkeit lahm zu legen im stande sind.

So lange nur die Vergiftung mit weissem Phosphor bekannt war, konnte an eine directe Wirkung des Phosphors selbst nicht gedacht werden, der durch seine Anwesenheit die Vorgänge in der Zelle ebenso beeinflusse etwa wie ein Alkaloid, ohne selbst sich dabei zu verändern. Zu einer solchen Beeinflussung ist aber Löslichkeit der beeinflussenden Substanz erforderlich; da nun der rote Phosphor im Gegensatz zum weissen in der Körperflüssigkeit ganz unlöslich ist, so muss obiger Erklärungsversuch zunächst für den roten Phosphor fallen, will man nicht die Annahme machen, der rote Phosphor verwandele sich vorher in die lösliche weisse Form; doch davon weiter unten.

Ist der Phosphor nicht als solcher giftig, so sind es vielleicht seine Oxydationsprodukte? Einige

davon, namentlich die phosphorige Säure und die Metaphosphorsäure, werden von verschiedenen Seiten als äusserst giftig angesehen. Da nun auch Selmi [1]) niedrige Oxydationsprodukte des Phosphors in Leichen Phosphorvergifteter aufgefunden hat, so konnte man leicht geneigt sein, die Wirkung des Phosphors überhaupt auf die Wirkung verschiedener niedriger Oxydationsprodukte desselben zurückzuführen. Jedoch von mir angestellte, diese Frage betreffende Versuche machen eine derartige Annahme höchst unwahrscheinlich. So habe ich unter Anderem einer Anzahl Frösche je 0,5 gr. phosphorigsaures Natron in den dorsalen Lymphsack injicirt; alle jedoch blieben ohne abnorme Erscheinungen. Das gleiche Resultat wurde bei denselben Tieren mit unterphosphorigsaurem Natron erhalten. Ebenso zeigten auch Kaninchen nach subcutanen Einspritzungen von phosphorigsauren und metaphosphorsauren Salzen selbst bis zu 1 gr. keine Veränderung in ihrem Verhalten; nicht anders war es ferner bei intravenöser Injection dieser Salze. Auch Fütterungsversuche wurden bei einem Kaninchen und einem Hunde mit phosphoriger Säure und zwar mit täglich gesteigerten Dosen angestellt. So erhielt ein Kaninchen innerhalb 10 Tage im Ganzen 18,0 gr. phosphoriger Säure, ohne dass an ihm irgend welche Vergiftungssymptome wahrnehmbar wurden. Am 11. Tage wurde demselben Tier noch 1 gr. phosphorigsaures Natron unter die Haut gebracht; jedoch auch dann waren keine nennenswerte Erscheinungen zu bemerken. Auch ein Hund zeigte sich selbst nach Fütterung mit phosphoriger Säure bis zu 3 gr. p. die vollständig unverändert. Nach diesen Versuchen wirken also die phosphorigsauren Salze und die phosphorige Säure nicht giftig. Es ist damit zurückgewiesen, dass diese Oxydationsprodukte das eigentlich Giftige bei der Phosphorvergiftung seien. Übrigens haben bereits Wöhler und Frerichs [2])

[1]) Ber. der Berl. chem. Gesellschaft XIV, pg. 483. 1867.

[2]) Ann. d. Chemie. Pharm. 65, 347.

die phosphorigsauren Salze als nicht giftig betrachtet. Sämtliche von uns angewendeten Präparate waren von Schuchhard-Görlitz bezogen und zeigten bei Prüfung die denselben zukommenden Eigenschaften.

Eine andere Möglichkeit wäre, dass aus beiden Phosphorarten sich im Organismus Phosphorwasserstoff entwickle und dieses giftig wirke. Die Chemie lehrt ja, dass letztgenanntes Gas aus beiden Modificationen des Phosphors beim längeren Erwärmen derselben mit Alkalien entstehe. Man durfte daher auch an die Möglichkeit denken, dass der eingeführte rote Phosphor im tierischen Organismus zum Teil in Phosphorwasserstoff verwandelt werde und so erst einen schädlichen Einfluss ausübe. Die giftige Wirkung des weissen Phosphors hat man bekanntlich schon auf diese Weise zu erklären versucht. Dybkowsky kam in seiner Arbeit „Beitrag zur Theorie der Phosphorvergiftung“ [1]) zur festen Annahme, dass der Phosphor im Organismus sich in Phosphorwasserstoff verwandle. Letzteres ist, wie man schon lange wusste, ein sehr intensives Gift, das nach der Dybkowsky'schen Auffassung hauptsächlich durch seine reduzirenden Eigenschaften, als Sauerstoffrauber wirke. Wie weit letzteres annehmbar ist, darüber weiter unten im zweiten Teil.

Zunächst ist zu bemerken, dass Dybkowsky's Voraussetzung, der in den tierischen Organismus eingeführte Phosphor verwandle sich dort in Phosphorwasserstoff, nach seinen Versuchen noch nicht als bewiesen betrachtet werden darf. Sehen wir die betreffenden Versuche etwas näher an. Dybkowsky vergiftete mehrere Kaninchen durch Einführung von Phosphoröl in den Dickdarm und findet in vereinzelten Fällen, dass die Exspirationsluft derselben mit Silberlösung getränktes Papier bräunt. Besonders deutlich will er diese Bräunung bei mit Kohlen-

[1]) F. Hoppe-Seyler, Med. chem. Untersuchungen. Tübingen 1866. 5, pg. 59.

oxyd behandelten Tieren beobachtet haben und versucht diese Thatsachen daraus zu erklären, dass der Phosphorwasserstoff durch die unter dieser Bedingung geringere Oxydationskraft des Blutes sich weniger in phosphorige Säure verwandelt habe.

Schon Hermann[1]) bemerkt zu diesen Versuchen, dass die Bräunung des Silberpapiers ein sehr ungenügender Beweis für die Anwesenheit von Phosphorwasserstoff im Blute sei; zahlreiche andere Substanzen bewirken die Bräunung ebenfalls; auch sei es ein wesentlicher Fehler, dass Dybkowsky bei seinen Versuchen keine Waschflasche vorgelegt habe, um etwa doch ausgeatmete Phosphordämpfe zu condensiren. In seinem ersten Versuch will Dybkowsky zeigen, dass Phosphorstückchen in tierischen Flüssigkeiten Phosphorwasserstoff entwickeln: aber auch dieses Experiment dürfte mit dem Hinweis, dass auch Phosphordämpfe vom Wasser der Waschflasche abgegeben sein könnten, als nicht beweiskräftig gelten. Es ist ja eine bekannte Thatsache, dass Phosphor weit unter seinem Siedepunkt verdampft und zwar nicht nur beim Kochen mit Wasser, so dass die so erzeugten Wasserdämpfe leuchten, sondern schon beim Verdunsten des Wassers in gewöhnlicher Temperatur. Und gesetzt den Fall, der phosphorhaltige Niederschlag in der neutralen Silberlösung wäre wirklich aus entwickeltem Phosphorwasserstoff entstanden, so musste noch — und dies erscheint mir sehr wichtig — der Nachweis geliefert werden, dass die auf solche Weise entwickelten Mengen von Phosphorwasserstoff innerhalb gegebener Zeit wirklich tödtlich wirken können. Letzteres könnte nur vermittelst mit sehr grossen technischen Schwierigkeiten verbundener Versuche geschehen. Hätte man z. B. festgestellt, dass eine gewisse Menge von Phosphor, etwa 0,01 gr., in den Tierkörper gebracht innerhalb 5 Tage

[1]) Lehrbuch der experimentellen Toxikologie. Berlin 1874. pg. 236.

den Tod herbeiführe und fände man kurz nach dem Tode keinen weissen und im Mitscherlich'schen Apparate leuchtenden Phosphor mehr in den Geweben, so möchte man vielleicht annehmen, dass der Phosphor sich zum grössten Teil in den Geweben umgewandelt und unter Bildung von Phosphorwasserstoff — die niedrigen Sauerstoff-Verbindungen sind ja nach unseren Versuchen nicht als giftig zu betrachten — den Tod herbeigeführt habe. Die als tödtlich angenommene Dosis von 0,01 Phosphor vermag zu liefern 0,013 Phosphorwasserstoff, entsprechend ungefähr 11 ccm Phosphorwasserstoffgas bei 0,75 mm Hg-Druck. Nunmehr müsste man immer unter sonst gleichen Bedingungen die 11 ccm Gas möglichst gleichmässig verteilt in die Gewebe des Tierkörpers bringen. Könnte man auf solche Weise wiederholt den Tod des Versuchtieres in derselben Zeit und unter denselben Erscheinungen herbeiführen, so hätte man wenigstens eine grosse Wahrscheinlichkeit dafür, dass der Phosphor sich zuerst in Phosphorwasserstoff verwandele und als solcher erst seine Giftwirkung äussere. Vor allem gehörte dazu eine Durchschnittszahl betreffend die Fähigkeit eines Organismus gewisse gleiche und unter gleichen Bedingungen eingeführte Phosphormengen zu vertragen. Solche ganz sichere, auf experimenteller Basis beruhende Data scheinen bis jetzt, soweit mir aus der Literatur bekannt, sowohl bezüglich des Menschen, als auch der Tiere zu fehlen. Es kommt dabei auch darauf an, herauszubringen, wie lange gewisse Mengen Phosphor im tierischen Organismus unverändert bleiben. Daher müsste durch in verschiedenen Zeitabsätzen unternommene Untersuchungen vermittelst des Mitscherlich'schen Apparates dies bestimmt werden.

Es kann wohl als recht annehmbar gelten, dass innerhalb des Zellgewebes eines Tierkörpers, wo nach allgemeiner Annahme die Oxydationsprocesse vorherrschen, auch der gegenüber dem Sauerstoff so empfindliche Phosphor eher zum grössten Teil oxydiert wird und höchstens

geringe Spuren durch etwaige Reduktionsprocesse in Phosphorwasserstoff verwandelt werden. Bei solchem Verhalten könnte man höchstens noch an eine combinirte Wirkung von Phosphor und Phosphorwasserstoff denken.

Wenn man behufs eines Versuchs zur Entscheidung der schwierigen Frage, ob der Phosphor als solcher oder erst nach seiner Verwandlung in Phosphorwasserstoff giftig wirke, die verschiedenen, mit beiden Stoffen schon gemachten Experimente mit einander vergleicht, so fällt sofort auf, dass die Intoxicationen mit Phosphorwasserstoff meist sehr schnell tödtlich verliefen. So starb bei Dybkowsky ein Kaninchen, welchem 2 ccm Phosphorwasserstoff in den Darm eingeführt worden waren, innerhalb einer halben Stunde. Henderson[1]) sah eine Ratte binnen einer halben Stunde enden, als die Atmosphäre, in welcher das Tier sich befand, 1 vol. % Phosphorwasserstoff enthielt. Briliant[2]) beobachtete die Wirkung des Phosphorwasserstoffs an zwei Kaninchen, welche sich unter einer Glasglocke befanden. Das eine starb nach 28 Minuten bei einem Volumenprocentgehalt der Luft von 0,3 Phosphorwasserstoffgas, das andere Tier endete nach 50 Minuten, nachdem es 25 Minuten eine Luft von 0,1 vol. % Phosphorwasserstoff geatmet hatte. Dagegen starb ein anderes Tier derselben Art, welchem Briliant 50 ccm Phosphorwasserstoffgas in den Magen gebracht hatte, im Gegensatz zu dem vorher angeführten Resultat von Dybkowsky erst nach Verlauf von 1 Stunde. Vergiftungsversuche mit Lösungen von Phosphor ergeben dagegen einen bedeutend längeren Zeitraum von Einführung des Giftes bis zum Eintritt des Todes. So starben 3 Kaninchen, welchen H. Meyer[3]) 0,03 Phosphor in Oel gelöst in den

---

[1]) Journal of anatomy and physiology 13, pg. 111, 1879.

[2]) Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie XV, pg. 439, 1882. (Referat aus dem Russischen von Böhm.)

[3]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie XIV, pg. 312, 1881.

Magen eingeführt hatte, erst nach 24—28 Stunden. Bei einer subcutanen Injection von 0,07 gr. Phosphor als Oelemulsion trat der Tod erst nach 36 Stunden ein. Man wird bei solch verschiedenartigen Versuchen die schwer bestimmbare Resorption der Fettkügelchen, welche den Phosphor gelöst enthielten, gegenüber der Resorption des eingeführten Gases in Rechnung zu ziehen haben. Als dagegen der letztgenannte Experimentator einem Tier eine Phosphorölemulsion (0,025 P.) in die Blutbahn brachte, trat der Tod nach Ablauf einer Stunde ein. Die Injection war eine periphere, um etwaige Embolien in Lungen und Gehirn zu vermeiden. Bei der Section zeigte sich noch ein deutlicher Geruch nach Phosphor. Falls es gestattet ist, anzunehmen, dass innerhalb dieser kurzen Zeit der eingeführte Phosphor in den Geweben noch nicht solche Mengen von Phosphorwasserstoff habe erzeugen können, so dass dadurch der Tod herbeigeführt sein könnte, so würde dieser Versuch allerdings für die für sich bestehende Wirkung des Phosphor als solchen sprechen.

Es muss jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass alle diese Versuche sowohl in nicht hinreichender Anzahl ausgeführt worden sind, als auch einer einheitlichen Basis und eines einheitlichen Zieles entbehren, um darnach die Entscheidnng treffen zu können, ob der Phosphor als solcher schon tödtlich wirken kann, oder erst seine im lebenden Organismus entstehende Phosphorwasserstoffverbindung. Nach den Versuchen von Briliant zeigen zwar Phosphor und Phosphorwasserstoff eine nahezu gleiche Wirkung auf die Herzthätigkeit und Circulation, aber schon Briliant selbst macht darauf aufmerksam, dass beide Vergiftungsbilder viel zu arm an charakteristischen Zügen seien und einer Menge anderer Vergiftungen gleichen, die absolut nichts mit Phosphor oder Phosphorwasserstoff zu thun haben. So trete z. B. auch eine Blutdruckverminderung bei Vergiftung mit arseniger Säure ein.

Um ein weiteres Gebiet zur Entscheidung der Frage, ob der Phosphor als solcher, oder durch seine Wasserstoffverbindung tödtlich wirke, zu eröffnen, wurde von mir versucht, durch eine länger dauernde Fütterung mit Phosphorcalcium bei Tieren eine chronische Phosphorwasserstoffvergiftung hervorzurufen, in ähnlicher Weise, wie man es mit dem Phosphor gethan hat. Phosphorcalcium zersetzt sich bekanntlich bei Anwesenheit von Wasser in Calciumhydroxyd und in flüssigen Phosphorwasserstoff:

$$Ca\ P + 2\ H_2\ O = Ca\ (OH)_2 + H_2\ P$$

letzterer zerfällt leicht in festen und nicht selbstentzündlichen Phosphorwasserstoff:

$$5\ H_2\ P = H\ P_2 + 3\ H_3\ P.$$

Führt man Phosphorcalcium in den Darm, so zeigen sich dementsprechend schon bei 0,01 gr. sowohl bei Fröschen, als auch bei Kaninchen starke Vergiftungssymptome ganz ähnlich denjenigen, welche man bei Phosphorwasserstoffgas beobachtet hat. Vor allem ist bemerkenswerth darunter die stark beschleunigte Atmung. Der Tod erfolgt meistens innerhalb 24 Stunden. Gibt man geringere Gaben (0,001 3 × täglich), so können ausgewachsene Kaninchen längere Zeit gefüttert werden, ohne dass abnorme Erscheinungen auftreten. Frösche erliegen dagegen meist nach 6—7 Tagen, wenn man denselben täglich 1 Milligramm Phosphorcalcium in den Magen bringt. Die Applicirung geschah in allen Fällen vermittelst kleiner Gelatinekapseln; dieselben enthielten das Phosphorcalcium fein zerrieben und gut mit Stärkemehl vermischt.

Bei den Fröschen fand sich nach Verlauf von genannter Zeit in allen Fällen diffuse Verfettung der Leber, verbunden mit Vermehrung des periportalen Bindegewebes; ausserdem war eine starke Injektion der Darmcapillaren begleitet von zerstreut liegenden Ecchymosen vorhanden. Bei zwei ausgewachsenen Kaninchen, welche im Verlauf von zwei Monaten je ca. 6 gr. Phosphorcalcium in steigender

Dosirung (zu 0,001, 0,002, 0,003 — 0,01) erhalten hatten, zeigten sich ebenfalls sehr deutliche Veränderungen innerhalb des Lebergewebes. Vor allem fielen bei Behandlung der Schnitte mit Osmiumsäure starke herdweise auftretende Verfettungen ins Auge. Dieselben erwiesen sich bezüglich ihrer Anordnung innerhalb des einzelnen Acinus am ausgeprägtesten in der Nähe der vena centralis. Daneben bestand starke kleinzellige Infiltration des gesammten Lebergewebes; das Bindegewebe war beträchtlich vermehrt und in Wucherung begriffen; nach Behandlung der in Alkohol gehärteten Schnitte mit wässeriger Methylenblaulösung und nachheriger Entfärbung vermittelst verdünnter Essigsäure waren deutlich viele Granulosazellen zu erkennen, welche ausser bei pathologischen Processen innerhalb des Bindegewebes in den verschiedenen Organen des Kaninchens nur selten zu finden sind.[1]) Knochenveränderungen konnten in beiden Fällen nicht sicher festgestellt werden.

Wenn nun auch diese mit dem Phosphorcalcium erhaltenen Resultate dafür sprechen könnten, dass der Phosphorwasserstoff das schädliche Agens bei der Phosphorvergiftung sei, so muss dagegen hervorgehoben werden, dass auch nach anderen in den Darmtractus längere Zeit hindurch eingeführten chemischen Schädlichkeiten Verfettungen, Fettinfiltration und Bindegewebswucherungen beobachtet worden sind. Diese Art von Veränderungen sind eben kein specifisches Zeichen für eine Phosphorvergiftung. Es lassen daher auch diese Resultate keinen Schluss ziehen, dass der Phosphor als Phosphorwasserstoff nach seiner Einführung in den tierischeu Organismus giftig wirkt.

Während der flüssige und gasförmige Phosphorwasserstoff allgemein durch seine giftige Einwirkung auf den Tierkörper bekannt ist, liegen noch keine Beobachtungen über den im Wasser nicht löslichen festen Phosphorwasser-

[1]) Ueber Plasmazellen, l. c.

stoff vor. Es lag die Möglichkeit vor, nach seiner Einführung in den Organismus und bei längerem Verweilen in demselben Zersetzungsprodukte von ihm und zwar eventuell auch flüssigen und gasförmigen Phosphorwasserstoff zur Wirkung kommen zu lassen und so die durch diese Stoffe hervorgerufenen localen Veränderungen in ähnlicher Weise wie beim amorphen Phosphor zu studieren und mit den letzteren zu vergleichen, daher ich versuchte, den festen Phosphorwasserstoff rein darzustellen und in die Blutbahn zu führen. Fester Phosphorwasserstoff entsteht aus selbstentzündlichem Phosphorwasserstoff bei dessen Durchleitung durch concentrirte Salzsäure. Es wurde in einem Kohlensäurestrom durch Zersetzung von Phosphorcalcium vermittelst Wasser selbstentzündlicher Phosphorwasserstoff hergestellt und derselbe durch ein weites Verbindungsrohr in concentrirte Salzsäure geleitet. In dieser Flüssigkeit setzte sich der entstandene feste Phosphorwasserstoff in Form eines grünlich-gelben Pulvers ab; nachdem genügende Mengen gewonnen waren, wurde die Salzsäure mit Wasser verdünnt und filtrirt und der auf dem Filter zurückgebliebene Phosphorwasserstoff mit destillirtem Wasser mehrmals gewaschen und schliesslich getrocknet. Von dem so bereiteten, weiter pulverisirten und in Kochsalzlösung vertheilten Phosphorwasserstoff wurden ca. 0,4 gr. einem Kaninchen in die Blutbahn gebracht. Das Tier blieb jedoch ohne irgend welche Vergiftungssymptome. Dasselbe Resultat wurde bei einem zweiten Tier erhalten. Organteile der zehn Wochen darauf getödteten Tiere mikroskopisch untersucht (namentlich die Leber) zeigten den festen Phosphorwasserstoff an verschiedenen Stellen ihres Gewebes, jedoch ohne Veränderung des letzteren.

So durfte man als sicher annehmen, dass der in den Tierkörper eingeführte feste Phophorwasserstoff keine das Leben gefährdende Zersetzungen erleidet. Es war daher auch nicht möglich, irgend welche Aufschlüsse über die locale Wirkung der anderen Phosphorstoffe zu erhalten und

diese mit der localen Wirkung des Phosphors insbesonders des roten zu vergleichen.

Endlich wäre für die Erklärung der Wirkung des amorphen Phosphors und vielleicht des Phosphors überhanpt noch die Möglichkeit ins Auge zu fassen, dass bei seiner Veränderung innerhalb des Tierkörpers sich Zersetzungsprodukte von Organteilen des letztern bilden, welche jene Vergiftungserscheinungen und sodann auch den Tod des Tieres herbeiführen. Auf diesen Gedanken wird man hingeleitet durch Selmi's[1]) Entdeckung von phosphorhaltigen Basen im Harn bei Phosphorvergiftung, welche Basen nach Selmi's Ansicht entstanden sind durch Einwirkung des Phosphors auf Eiweissstoffe des Körpers in ähnlicher Weise, wie bei Phosphorvergiftung Leucin und Tyrosin entstehen. Bestätigen sich diese Befunde, so würde der Vorgang bei der Phosphorvergiftung in eine Reihe mit dem bei Vergiftung durch Fäulnisfermente zu stellen sein, da auch bei der Fäulnis des Eiweiss phosphorhaltige Basen entstehen, wie Selmi wiederholt constatirte.

Nachdem wir im Vorhergehenden wenigstens den Hauptpunkten nach die Frage behandelt haben, was bei der Phosphorvergiftung das giftig wirkende Agens sei, so soll in diesem folgenden Teil hauptsächlich das Wie der Wirkung des Phosphors oder seiner Verbindungen Beachtung finden.

Es darf gewiss nicht auffallen, dass bei der ungemeinen Affinität des Phosphors zum Sauerstoff man eben diese letztere mit der Einwirkung des Phosphors auf den Tierkörper in einen Zusammenhang zu bringen suchte. So war Dybkowsky der Ansicht, dass der Phosphor als Sauerstoffräuber giftig wirke. Aber Hermann[2]) rechnete ihm nach, dass die giftige Wirkung des Phosphors zu seiner sauerstoffraubenden Fähigkeit in keinem Verhältnis

[1]) Aufsuchung von Phosphor im Harn und den dabei angetroffenen Produkten. Arch. d. Pharmac. CCXVII.

[2]) l. c.

stehe, um auf diese Weise die Giftwirkung erklären zu können. Auch die Wirkung des bei einer Phosphorvergiftung nach ihm immer entstehenden Phosphorwasserstoffes suchte Dybkowsky in ähnlicher Weise zu erklären. Auf Kosten des Sauerstoffs des arteriellen Blutes gehe die Oxydation von Phosphorwasserstoff vor sich und mache dadurch dasselbe zur regelmässigen Ernährung des Organismus unfähig.

Binz und mit ihm Schulz[1]) suchten ebenfalls, wenn auch in anderer Weise, den Sauerstoff mit der Phosphorwirkung in Zusammenhang zu bringen. Schulz drückt sich darüber folgendermassen aus: „Der Phosphor selbst, sowie seine verschiedenen Oxydationsstufen können zur Bildung der unwirksamen Orthophosphorsäure nur gelangen durch Aufnahme von Sauerstoff. Die ausgeprägteste Giftwirkung haben wir da, wo der Sauerstoff in atomistischer Form als O direkt gebunden wird: beim Phosphor selbst und dann weiter bei der phosphorigen Säure und bei der Unterphosphorsäure.“ Diese seine Anschauung findet nach ihm hauptsächlich ihre Stütze darin, dass die unterphosphorige Säure gegenüber der phosphorigen Säure ungiftig ist; bei ersterer finde „einfache Addition von molekularem Sauerstoff“

$$H_3\ P\ O_2 + O_2 = H_3\ P\ O_4$$

statt, um sie im Organismus zur unwirksamen Orthophosphorsäure zu schaffen. Dass aber die ganze Theorie fallen muss, wird schon aus meinen bereits oben angeführten Versuchen mit den phosphorigsauren und unterphosphorigsauren Salzen klar, deren Wirkung sich vollständig als gleich herausstellte, d. h. gleich Null war. Auch ist hier einer Arbeit von Paquelin und Jolly[2]) zu gedenken, nach welcher die unterphosphorigsauren Salze

[1]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XI. 1879, XIV. 1881 u. XVIII. 1884.

[2]) Du rôle physiologique des hyposphosphites, Compt. rend. 86,1505.

unverändert, d. h. also ohne sich zur Orthophosphorsäure zu oxydiren, in den Harn übergehen und diuretisch wirken. Dieses Resultat ist bestätigt von Vermeulen.[1]) Eingeführt in den Organismus wurde von diesem Forscher 1 gr., wogegen ausgeschieden wurden:

nach	4	Stunden	0,34 gr.,
„	6	„	0,33 „
„	$8^1/_2$	„	0,2 „
„	$11^1/_2$	„	0,09 „
		in Summa:	0,96 gr.

Ueber die etwaige Ausscheidung der phosphorigen Säure durch die Nieren wurden von mir an einem Hunde Versuche angestellt, welcher einige Zeit hindurch phosphorige Säure erhalten hatte. Die Methode war die von Dusart und Blondlot, wie sie in allen Lehrbüchern der Toxikologie angegeben ist. Dasselbe beruht darauf, dass bei Einwirkung von nascirendem Wasserstoff auf phosphorige Säure (Behandlung mit Zink und verdünnter Schwefelsäure) ein Gasgemisch entsteht, welches in einer neutralen Lösung von salpetersaurem Silber einen schwarzen Niederschlag hervorbringt, der aus Silber und Phosphorsilber besteht, und dass dieser Niederschlag weiter mit Zink und verdünnter Schwefelsäure behandelt ein Gas liefert, welches mit grüner Flamme brennt, oder wenigstens einen Flammenkegel gibt, dessen Kern smaragdgrün gefärbt ist. Wenn ich 0,1 phosphorigsaures Natron in 500 ccm Wasser löste und hierauf diese Lösung zu 40 ccm eindampfte, so war bei dem obigen Verfahren von Blondlot die deutliche Färbung der Flamme zu bemerken; auch konnten dann noch deutliche Reductionserscheinungen constatirt werden. Dagegen blieb diese Erscheinung aus beim Hundeharn; somit scheint diese Substanz im Gegensatz zum Hypophosphat im tierischen Organismus zur Phosphorsäure oxydirt zu werden.

[1]) Onderzoekingen ontrent de physiologische werking van het natrium phosphiet. Amsterdam 1884.

Weitere und nähere Aufschlüsse in Bezug auf die Frage, wie der Phosphor oder eventuell seine Verbindungen im Organismus wirken, würden sich vielleicht aus Stoffwechselversuchen ergeben können. Solche sind namentlich von Storch und Bauer[1]) bei Phosphorvergiftung angestellt worden. Diese Forscher fanden, dass bei Phosphorintoxikation ein stärkerer Eiweisszerfall stattfindet und zugleich in verschiedenen Organen, so namentlich in der Leber, ein vermehrter Fettgehalt auftritt. Beides hielten Bauer und Andere als die Folge von Zersetzung von Zellsubstanz. Proteïn werde zersetzt und dabei Fett abgespalten; letzteres verbleibe zum grössten Teil im Organismus, während die stickstoffhaltigen Teile in den Harn gehen und diesen so auch stickstoffreicher als im normalen Zustande machen. Bauer hielt also den vermehrten Fettgehalt in der Leber als die Folge von einem zersetzenden Process in den Eiweisskörpern der Leber selbst, jedoch ohne dafür eine experimentelle Begründung zu geben. Sehr viel später griff Lebedeff[2]) die Frage über die Herkunft des bei Phosphorvergiftung in der Leber vermehrten Fettes auf. Er fütterte einen Hund zehn Tage hindurch mit fettfreiem Fleisch und Leinöl, vergiftete hierauf denselben mit Phosphor. Bei Analyse des in der Leber vorhandenen Fettes ergab sich, dass dasselbe zu etwa $^2/_3$ aus Leinöl und nur zu $^1/_3$ aus Hundefett bestand. Hieraus schloss Lebedeff, dass sämmtliches Fett, welches sich in der Leber vorfand, unter dem Einfluss der Phosphorvergiftung in die Leber eingewandert wäre. Gegen diese Behauptung machte H. Leo[3]) zwei Einwände: 1) $^1/_3$ des vorgefundenen Fettes sei Hundefett gewesen, mithin könne wenigstens ein Teil dieses Drittels unter dem Einfluss des Phosphor aus Körpersubstanz sich gebildet haben; 2) könne

[1]) Zeitschrift f. Biologie XIV. pg. 527. 1878.
[2]) Pflüger's Archiv Bd. XXXI. S. 11. 1883.
[3]) Zeitschrift für physiolog. Chemie IX. pg. 469. 1885.

man annehmen, dass bei der Leinölfütterung auch ohne Phosphorvergiftung eine Einwanderung fremden Fettes in die Leber stattgefunden habe. Da ihm weder die Ansicht von Bauer noch die von Lebedeff genügend begründet schien, so suchte er durch exakteres Vorgehen eine sichere Einsicht darüber zu gewinnen, woher der vermehrte Fettgehalt bei der Phosphorvergiftung stamme. Zunächst lieferte er den Beweis, dass unter dem Einfluss der Phosphorintoxication eine Fettbildung auf Kosten von Bestandteilen des Körpers stattfinden kann, indem er bei hungernden Winterfröschen eine deutliche Vermehrung des Fettgehaltes nach Beibringung von Phosphor nachwies. Weiter fand er, dass unter dem Einfluss von in den Darmtractus eingeführtem Phosphor eine Ablagerung von Fett in der Leber stattfindet. Von zwei Meerschweinchen, von denen das eine vergiftet, das andere zugleich mit dem vergifteten getödtet wurde, zeigte das vergiftete eine starke Vermehrung des Fettgehaltes der Leber gegenüber dem Fettgehalt der Leber des nicht vergifteten Tieres; das Verhältnis der übrigen Bestandteile der Leber war nahezu gleich gross. Die Vermehrung des Gewichtes der Leber des mit Phosphor behandelten Tieres geschieht also auf Kosten des Fettes, d. h. es hat eine vermehrte Einwanderung von Fett oder fettbildenden Bestandteilen nach der Leber unter dem Einfluss der Phosphorwirkung stattgefunden. Diese Versuche zeigen also zur Evidenz, dass neben Fettbildung im Organismus bei Phosphorintoxication zugleich eine Fettwanderung statt hat; dass dabei ein so blutgefässreiches Organ, wie die Leber, einen sehr grossen Teil des wandernden Fettes auffangen würde, ist einleuchtend. So fand ich auch bei den schon oben angeführten Untersuchungen über den Verbleib von den in den tierischen Organismus eingeführten Bariumsalzen den grössten Teil des frisch ausgefällten und in die Blutbahn gebrachten Bariumsulfats in der Leber abgelagert. Auf eine Fettwanderung bei der Phosphorvergiftung konnte übrigens schon aus den Unter-

suchungen von Mehu[1]) geschlossen werden, da derselbe den Fettgehalt des Blutes bei phosphorvergifteten Hunden bedeutend erhöht fand.

Soviel kann nach allen diesen Beobachtungen als bewiesen angenommen werden, dass Phosphorvergiftung einen vermehrten Eiweisszerfall (vermehrte Stickstoff-Ausscheidung), sodann auch einen vermehrten Fettgehalt inbesonders in der Leber hervorruft und zwar beide Veränderungen zu gleicher Zeit. Die Möglichkeit wird nahe gelegt, dass beides mit einer verminderten Oxydationsfähigkeit des Zellgewebes in einem gewissen Zusammenhang steht. Für letztere Annahme sprechen einmal die Beobachtungen von Schultzen und Riess[2]), welche im Blute von Phosphorvergifteten Milchsäure fanden, eine Säure, von der es erwiesen ist, dass sie unter normalen Verhältnissen im Körper verbrannt wird; wenn dieselbe daher im Blute in grösseren Mengen erscheint und auch im Urin ausgeschieden wird, so muss die Annahme gelten, dass die Oxydationskraft des Körpergewebes herabgesetzt worden ist.

Ferner fand H. Meyer den Kohlensäuregehalt des Blutes bei Phosphorintoxication bedeutend verringert; auch diese Thatsache würde für einen verringerten Oxydationsprocess sprechen. In wie weit jedoch der vermehrte Umsatz von stickstoffhaltigen Substanzen mit der verminderten Kohlensäureausscheidung in Zusammenhang zu bringen ist, das lässt sich bei unseren gegenwärtigen Kenntnissen kaum mit Sicherheit entscheiden. Es sei an dieser Stelle auf die Thatsache hingewiesen, dass verminderte Sauerstoffzufuhr z. B. bei langsamer Kohlenoxydvergiftung, Aufenthalt in stark verdünnter Luft ebenfalls den Eiweissumsatz steigert, dagegen die Bildung von Kohlensäure herabsetzt. Es zeigt also der tierische Organismus sowohl bei Entziehung des

[1]) Citirt nach Boeck, Böhm, Naunyn, Handbuch der Intoxicationen, Leipzig 1876, pg. 331.

[2]) Annal. d. Charitékrankenhauses Bd. XV. pg. 1.

nötigen Sauerstoffs, als auch unter Einwirkung des weissen Phosphors dasselbe Verhalten bezüglich des Stoffwechsels. Jedoch wäre es falsch, daraus sofort zu entnehmen, der Phosphor wirke dadurch, dass er Sauerstoff dem Organismus entzieht, er macht vielmehr die Zellen z. T. unfähig, die notwendigen mit einem Verbrauch von Sauerstoff verbundenen Zersetzungen auszuführen. Man würde wohl kaum zweifeln dürfen, dass die Art und Weise des Einwirkens des amorphen Phosphors auf den Organismus bezüglich des Stoffwechsels die gleiche ist, da ja auch die übrigen Erscheinungen mit denen übereinstimmen, welche man bei Intoxication mit weissem Phosphor beobachtet hat.

Wo aber der erste oder Hauptangriffspunkt des Phosphors gegenüber den chemischen Vorgängen innerhalb der Zellen liegt, dafür haben wir bis jetzt keinen Anhalt. Vor allem hätte man, von der Annahme ausgehend, dass Kräfte fermentartiger Natur die Umsetzungen im lebenden Organismus einleiten, zu untersuchen, ob die Thätigkeit von löslichen Fermenten (Enzymen) sich bei Gegenwart von Phosphor in irgend einer Weise ändert. Ein auf diese Frage hinzielender Versuch wurde von mir mit dem Ferment der Hefe, dem Invertin, angestellt. Bekanntlich besitzt dieses Enzym die Fähigkeit, Rohrzucker in Invertzucker zu verwandeln. Der Gehalt einer Flüssigkeit an Invertzucker lässt sich leicht durch ihre Reduktionskraft gegenüber Kupferoxydsalzen bestimmen. Stellt man sich also zwei gleich grosse Flüssigkeitsmengen von gleichem Gehalt sowohl an Rohrzucker als auch an Invertin her und lässt die Invertinwirkung bei günstiger Temperatur und zu gleicher Zeit eintreten, unterbricht sodann ebenfalls zu gleicher Zeit die Invertirung etwa durch Aufkochen, so wird man bei Bestimmung des gebildeten Invertzuckers in beiden Flüssigkeiten gleiche Mengen desselben finden. Anders könnte sich die Sache verhalten, wenn in einer der Flüssigkeiten sich Phosphor befindet; seine Gegenwart könnte eventuell die Wirksamkeit des Invertins in irgend einer

Weise beeinflussen, infolgedessen dann Unterschiede bezüglich des Gehaltes an Invertzucker in beiden Flüssigkeiten hervortreten würden. Es ergab sich jedoch bei verschiedenen, mit grosser Sorgfalt angestellten Versuchen dieser Art, dass die Bildung von Invertzucker in keiner Weise durch die Gegenwart von Phosphor beeinflusst werde. Beide Flüssigkeiten zeigten ein vollständig gleiches Reduktionsvermögen gegenüber Kupferoxydsalzen.

Mit Phosphorwasserstoff wurden ganz ähnliche Versuche angestellt, aber auch in Betreff dieses Gases konnte festgestellt werden, dass dasselbe keinen Einfluss auf die Invertirung ausübe. Trotz dieses Resultates ist man dennoch nicht mit Notwendigkeit dazu gezwungen, anzunehmen, dass der Phosphor überhaupt keinen Einfluss auf Fermente zeige, dazu müsste eine grössere Anzahl von Enzymen, namentlich von eiweiss- und fettzerlegenden, in Betreff ihres Verhaltens gegenüber dem Phosphor geprüft werden.

Bereits bezüglich der zuerst gestellten Frage, was bei der Phosphorvergiftung eigentlich giftig wirke, musste ich die Entscheidung möglichst offen lassen, allerdings konnten dabei von den verschiedenen darüber herrschenden Ansichten einzelne davon zurückgewiesen werden, so wurde das Gebiet dieser Frage wenigstens etwas eingeengt. Dagegen konnte nach allen darüber angestellten Versuchen die zweite Frage: wie die Giftwirkung bei Phosphor eintrete, wie sie in ihren einzelnen Stadien verlaufe, wo der das Leben gefährdende Angriffspunkt liege, zur endgültigen Entscheidung nicht gebracht werden. Es fehlt uns, was wohl der Hauptgrund für solches Resultat ist, noch zu sehr an Thatsachen über den Chemismus der Zellen. —

Anhangsweise sei hier noch ein von mir angestellter Versuch angeführt, welcher bezweckte, etwa auf anderem Wege durch die Wirkung einer zerlegbaren Phosphorverbindung gegenüber den Zellen des Tierkörpers zu

einem genaueren Resultat auch bezüglich der Wirkung des Phosphors selbst zu gelangen. Dazu wurde das in Wasser unlösliche Phospham (HNPN) benutzt, diese Substanz, eine Phosphorstickstoffverbindung, liefert angefeuchtet und erwärmt Metaphosphorsäure und Ammoniak

$$H\,N\,P\,N + 3\,H_2\,O = H\,O\,P\,O_2 + 2\,N\,H_3$$

Es wäre möglich, dass nach Einführung desselben in die Blutbahn und sodann erfolgter Ablagerung innerhalb der Zellen des Organismus dieselbe Zersetzung vor sich ginge. Dabei wäre interessant, ob etwa auch schädliche Einflüsse auf das Zellenleben des Tierkörpers sich geltend machen würden in ähnlicher Weise, wie es beim amorphen Phosphor geschieht. Die Darstellung des Phosphams geschah nach der Methode von Liebig und Wöhler: Trockenes Phosphorchlorid wurde durch Ueberleiten von Ammoniak gesättigt und erhitzt bis zur Verflüchtigung des entstandenen Salmiaks; sodann lässt man die Glasröhre, in welcher die Darstellung vorgenommen wurde, erkalten. Man gewinnt dann ein lockeres weisses Pulver, welches in Wasser unlöslich ist. Dasselbe wurde in 0,6 % Kochsalzlösung fein verteilt, sodann in einer Menge von 0,2 gr. in die Vena jugularis von Kaninchen injicirt; die Tiere blieben ohne jede abnorme Erscheinung. Auch mikroskopisch liess die Umgebung der in der Leber sitzenden Phosphamstückchen keine Veränderung erkennen. —

Zum Schluss der vorstehend mitgeteilten Untersuchungen ist es meine Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor O. Nasse für die Unterstützung bei dieser in dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie ausgeführten Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.